

**Lenvatinib** (Neubewertung nach Fristablauf: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Kombination mit Everolimus)

Beschluss vom: 1. Juli 2021  
In Kraft getreten am: 1. Juli 2021  
BAnz AT 30.08.2021 B2

gültig bis: unbefristet

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):**

Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Cabozantinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## Adjustierter indirekter Vergleich

Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib über den Brückenkomparator Everolimus

Studie 205: Lenvatinib + Everolimus **vs.** Everolimus; offene Phase-1b/2-Studie

Studie METEOR: Cabozantinib **vs.** Everolimus; offene Phase-3-Studie

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-122) sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
	51	25,5 [16,4; 32,1] 32 (62,7)	50	15,4 [11,8; 20,6] 37 (74,0)	0,59 [0,36; 0,97] 0,036
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60,0)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (70,7)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					0,84 [0,50; 1,43] k. A.

## Morbidität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>c</sup></b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 13.06.2014)					
	51	12,8 [7,4; 17,5] 24 (47,1)	50	5,6 [3,6; 9,3] 29 (58,0)	0,45 [0,26; 0,79] k.A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	330	k.A. 180 (55)	328	k.A. 214 (65)	0,52 [0,43; 0,64] k.A.
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					0,87 [0,48; 1,56] k.A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomatik (FKSI-DRS)</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		
<b>skelettassoziierte Ereignisse</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den beiden Studien erhoben.					

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07 .2015)					
	51	0,1 [0,1; 0,2] 51 (100)	50	0,3 [0,2; 0,3] 50 (100)	-
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	k. A. 331 (100)	322	k. A. 321 (100)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt 31.07.2015)					
	51	11,9 [2,1; 19,4] 30 (58,8)	50	7,6 [5,7; n. e.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					1,48 [0,79; 2,75] <sup>c</sup> k.A.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
	51	1,6 [0,9; 4,1] 39 (76,5)	50	5,8 [1,9; n. e.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47] 0,023
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					1,29 [0,76; 2,20] <sup>c</sup> k.A.
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
	51	n. e. [24,4; n. e.] 13 (25,5)	50	n. e. [13,5; n. e.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	n. e. [27,5; n. b.] 88 (27)	322	26,2 [19,4; n. b.] 87 (27)	0,72 [0,54; 0,98] 0,036
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					- <sup>d</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>					

(Fortsetzung)

- 
- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
  - b indirekter Vergleich nach Bucher
  - c Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers
  - d Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit
  - e Der pharmazeutische Unternehmer legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 1 770 – 3 530 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisplyx (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten mit Hirnmetastasen wurden in der Studie 205 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	51 559,17 €
Everolimus	10 087,99 €
Gesamt:	61 647,16 €
Zusätzliche GKV-Leistungen	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 - 26,1	923 € - 1 853,10 €